

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1952

THÈSE

POUR

N° 871

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis RIXE

né le 1^{er} juin 1922, à Ambert (Puy-de-Dôme)

Présentée et soutenue publiquement le 19

LE TAUX

DES

SUBSTANCES ŒSTROGENES URINAIRES
AU DEBUT DU TRAVAIL

GROSSESSES A TERME ET GROSSESSES PROLONGÉES

Président : M. LEVY-SOLAL, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1952

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **RIXE.**

Prénom : **Louis.**

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complét(es) par le Service de la Bibliothèque).

RIXE (Louis). — Le taux des substances œstrogènes urinaires au début du travail. Grossesses à terme et grossesses prolongées. — Paris, Imp. R. Foulon, 1952, in-8°, 60 p., 5 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1952, N°).

RIXE (Louis). — Le taux des substances œstrogènes urinaires au début du travail. Grossesses à terme et grossesses prolongées. — Paris, Imp. R. Foulon, 1952, in-8°, 60 p., 5 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1952, N°).

RIXE (Louis). — Le taux des substances œstrogènes urinaires au début du travail. Grossesses à terme et grossesses prolongées. — Paris, Imp. R. Foulon, 1952, in-8°, 60 p., 5 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1952, N°).

RIXE (Louis). — Le taux des substances œstrogènes urinaires au début du travail. Grossesses à terme et grossesses prolongées. — Paris, Imp. R. Foulon, 1952, in-8°, 60 p., 5 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1952, N°).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550211_0011

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1952

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis RIXE

né le 1^{er} juin 1922, à Ambert (Puy-de-Dôme)

Présentée et soutenue publiquement le 19

LE TAUX

DES

SUBSTANCES ŒSTROGENES URINAIRES

AU DEBUT DU TRAVAIL

GROSSESSES A TERME ET GROSSESSES PROLONGÉES

Président : M. LEVY-SOLAL, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1952



DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillain, Hartmann, Harvier, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSEESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	OLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales	BROCQ (P.)
} Hôtel-Dieu	CADENAT (F.)
} Saint-Antoine	MONDOR (H.)
} Salpêtrière	QUENU (J.)
} Cochin	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	DONZELOT (E.)
Clinique de cardiologie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	MONOD (R.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	BERNARD (E.)
Clinique de la tuberculose	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de neuro-chirurgie	LELONG (M.)
Clinique de puériculture	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du sang	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies du système nerveux	DEBRE (R.)
Clinique des maladies des enfants	MOLLARET (F.)
Clinique des maladies infectieuses	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	FUNCK-BRENTANO
Clinique gynécologique	BENARD (H.)
Cliniques médicales	LAROCHE (G.)
} Hôtel-Dieu	MOREAU (R.)
} Bichat	LIAN (C.)
} Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
} Pitié	PASTEURVALLERY-RADOT (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	LANTUEJOUL (P.)
Clinique médicale propédeutique	LEVY-SOLAL (E.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
} Tarnier	VELTER (E.)
} Baudelocque	AUBIN (A.)
} Port-Royal	RICHET (C.)
Clinique ophtalmologique	HEUYER (C.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	COSTE (F.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	DECHAUME (M.)
Clinique psychiatrique infantile	SENEQUE (J.)
Clinique rhumatologique	CHABROL (E.)
Clinique stomatologique	FEY (B.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	GIROUD (A.)
Clinique thérapeutique médicale	MOUQUIN (M.)
Clinique urologique	CHAMPY (C.)
Embryologie	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CATHALA (J.)
Histologie	JOANNON (C.)
Génétique	DESOILLE (H.)
Hygiène et clinique de la première enfance	
Hygiène et médecine préventive	
Médecine du Travail	

Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	DE CAUDART D'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Pathologie médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie	{	CORDIER (J.-C.)
		Pr. s. ch.
		DEBEYRE (J.)
Anatomie pathologique	{	DELMAS (A.)
		Mlle GAUTHIER-
		VILLARS (P.)
Bactériologie	{	Pr. s. ch.
		BUSSER (F.)
		FASQUELLE (R.)
Biologie médicale	{	NEVOT (A.)
		BOURLIERE (F.)
		ETTORI (J.)
Chimie médicale	{	Pr. s. ch.
		JAYLE (M.-F.)
		Pr. s. ch.
Dermato-syphiligraphie	{	SCHAPIRA (G.)
		DEGOS (R.)
		BULLIARD (H.)
Histologie	{	Pr. s. ch.
		COUIJARD (R.)
		DESCLAUX (P.)
Hydrologie	{	DEBRAY (C.)
		BOYER (J.)
		DEPARIS (M.)
Médecine légale	{	DEROBERTE (L.)
		GAULTIER (J.)
Neurochirurgie	{	N...
		SEZE (S. DE)
		GRASSET (J.)
Neurologie	{	LEPAGE (F.)
		MAYER (M.)
		MERGER (R.)
Obstétrique	{	RAVINA (J.)
		VARANGOT (J.)
		OFFRET (G.)
Ophtalmologie	{	DESVIGNES (P.)
		HALPHEN (E.)
		Pr. s. ch.
Oto-rhino-laryngologie	{	MADURO (R.)
		BRUMPT (L.)
		CHABAUD
Parasitologie coloniale ff	{	ABOULKER (P.)
		BAUMANN (J.)
		GOSSET (J.)

MM.

Pathologie chirurgicale	{	HUGUIER (J.)
		LAURENCE (G.)
		LEGER (L.)
Pathologie expérimentale	{	OLIVIER (Cl.)
		PADOVANI (P.)
		POILLEUX (M.)
Pathologie médicale	{	ROUX (M.)
		RUDLER (J.-C.)
		VERNE (J.-M.)
Pathologie médicale	{	MERKLEN (P.)
		BERNARD (J.)
		BOUDIN (G.)
Pathologie médicale	{	CASTAIGNE (P.)
		CONTE (M.)
		DECOURT (J.)
Pathologie médicale	{	DOMART (A.)
		DREYFUS (G.)
		FAUVERT (R.)
Pathologie médicale	{	HAMBURGER (J.)
		KOURILSKY (R.)
		MAURIC (G.)
Pathologie médicale	{	MILLIEZ (P.)
		PERRAULT (M.)
		RAMBERT (P.)
Pathologie médicale	{	THIEFFRY (St.)
		TURIAF (J.)
Pédiatrie	{	LAPLANE (R.)
		MARIE (J.)
		LEVY (Mlle J.)
Pharmacologie	{	Pr. s. ch.
		CHEYMOL (J.-H.)
		BARGETON (D.)
Physiologie	{	PARROT (J.-L.)
		DOGNON (A.)
		Pr. s. ch.
Physique médicale	{	DJOURNO (A.)
		GOUGEROT (L.)
		BARUK (H.)
Psychiatrie infantile	{	MICHAUX (L.)
		CHAPUT (M ^{me} A.)
		PERRAULT (M.)
Stomatologie	{	chargé d'enseign
		Urologie
		KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*), GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*),
LE LORIER (V.) (*Obstétrique*), VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*)

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
Clinique chirurgicale ..	{	Clinique	{
	AMELINE (A.)	médicale	MARCHAL (G.)
	MENEGAUX (G.)		SOULIE (E.)
	PATEL (J.)	Clinique	{
Clinique médicale	SICARD (A.)	obstétricale ..	DIGONNET (L.)
			ECALLE (G.)
			LACOMME (M.)
	{	Clinique	
	BOULIN (R.)	ophtalmologique	RENARD (G.)
	BROUET (G.)	Clinique O.R.L.	
	CACHERA (R.)	Clinique	
	GARCIN (J.)	urologique ...	COUVELAIRE (R.)
	HAGUENAU (M.)		
	LENEGRE (J.)		

MM.	
Secrétaire de la Faculté	MOREL (J.)
Secrétaire-adjoint	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef	Docteur HAHN (A.)
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*En témoignage des sacrifices qu'ils
ont consentis.*

*Avec toute mon affection et ma
reconnaissance.*

A MA FEMME

*En remerciement de sa précieuse
collaboration et de ses encourage-
ments.*

A MON FILS

A MA SŒUR

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVY-SOLAL

Professeur de Clinique Obstétricale
à la Faculté de Médecine de Paris
Gynécologue-Accoucheur de la Clinique Baudelocque
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait connaître l'obstétrique et a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR P. MORIN

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris

A MADAME LE DOCTEUR F. MORICARD

*Qui ont bien voulu me confier ce
travail.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. MORICARD

Directeur du Laboratoire d'Hormonologie
de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes

Chef du Laboratoire de la Clinique Gynécologique
de la Faculté de Médecine de Paris

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR S. GOTHÉ

*Qui m'ont permis de réaliser cette
thèse, grâce à l'incalculable appui
de leurs précieux conseils et de leur
bienveillance.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR J. SEGUY

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris

*Qui m'a longtemps accueilli dans
son service où il nous a enseigné
les bases de la gynécologie et a su
nous en montrer les difficultés et les
satisfactions.*

*Qu'il veuille bien trouver ici le
témoignage de ma reconnaissance.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. MAYER

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. RAVINA

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris

*Avec toute ma gratitude pour l'ac-
cueil que j'ai trouvé auprès d'eux.*

A MES MAÎTRES

MONSIEUR LE DOCTEUR ROBEY

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris

MONSIEUR LE DOCTEUR MUSSET

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris

MONSIEUR LE DOCTEUR LANVIN

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris

MONSIEUR LE DOCTEUR GRANJON

Gynécologue-Accoucheur Assistant des Hôpitaux de Paris

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MARSEILLE :

- 1945 M. LE PROFESSEUR MONGE.
M. LE PROFESSEUR DE VERNEJOUL.

PARIS :

- 1945 M. LE PROFESSEUR DONZELOT.
1946 M. LE PROFESSEUR LELONG.

EXTERNAT :

- 1946-1947 M. LE PROFESSEUR SENEQUE.
1947 M. LE PROFESSEUR LEVY-SOLAL.
1947-1948 M. LE PROFESSEUR R. DEBRE.
1948-1949 M. LE PROFESSEUR HARVIER.
1949 M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ Ch. DEBRAY
1949-1950 M. LE PROFESSEUR LEVY-SOLAL.
1950 M. LE DOCTEUR J. SEGUY.

FONCTIONS D'INTERNE :

- 1950-1951 M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. MAYER.
1951-1952 M. LE DOCTEUR J. SEGUY.
1952 M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. RAVINA.

INTRODUCTION

De multiples dosages hormonaux permettent actuellement de suivre l'évolution de la gestation. Mais depuis longtemps les substances œstrogènes avaient fait l'objet de dosages chimiques et biologiques.

Il est facile de retrouver parmi les publications de nombreuses courbes des taux sanguins et urinaires de ces corps, jusque dans la dernière partie de la grossesse. Mais les dosages ont été beaucoup moins fréquents entre le moment de l'accouchement c'est-à-dire le début du travail et le post-partum immédiat. Pourtant il est en général admis une relation entre les variations de l'élimination des œstrogènes et le déclenchement de l'accouchement.

Dans la grossesse prolongée, le travail tarde à se déclencher. Mais ce retard dans son apparition est-il en rapport avec une modification dans la sécrétion ou l'élimination des corps œstrogènes ? Et ces mêmes modifications sont-elles, de plus, en relation avec une prétendue fragilité fœtale lors de la prolongation de la grossesse ?

Nous nous sommes proposé comme travail :

— De rechercher dans la littérature l'interprétation donnée des variations dans l'élimination des œstrogènes en fin de gestation.

— D'entreprendre des dosages biologiques des œstrogènes urinaires au moment du début du travail :

1° dans des grossesses à terme ;

2° en cas de grossesse prolongée.

afin de pouvoir comparer l'activité œstrogène de ces urines au moment précis du déclenchement de l'accouchement.

C'est ainsi qu'ont été dosées les urines de *quatorze* parturiantes au terme de grossesses normales, et de *sept* autres présentant des grossesses prolongées. Nous avons choisi ces femmes parmi les accouchées de la Clinique Baudelocque. Les dosages biologiques ont été effectués au laboratoire de la Clinique Gynécologique de l'Hôpital Broca.

GÉNÉRALITÉS
RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

FELLNER et ISCOVESCO en 1912 ont préparé, l'un un extrait placentaire, l'autre un extrait ovarien, doués d'une activité ou d'un pouvoir œstrogène c'est-à-dire capables de pallier à l'atrophie génitale consécutive à la castration. En 1923, ALLEN et DOISY provoquèrent l'œstrus et remarquèrent les modifications cytologiques correspondantes du frottis vaginal chez la souris préalablement castrée. Ces modifications étaient obtenues à la suite de l'injection d'un extrait folliculaire. Le terme de « FOLLICULINE » a été utilisé pour désigner cette hormone contenue dans le liquide folliculaire.

ALLEN et DOISY ont proposé un test quantitatif qui est : « La kératinisation de la muqueuse vaginale de la souris castrée ».

Ce test a été utilisé pour déceler la présence et évaluer la quantité des substances œstrogènes contenues dans le sang ou les urines. Ce test reste d'une importance fondamentale. Il est à la base de tout dosage biologique des corps œstrogènes.

LOEWE en 1925-1926 a remarqué la présence de folliculine dans le sang puis dans les urines.

ASCHHEIM (juillet 1927), puis ASCHHEIM et ZONDEK (1927) ont été les premiers à constater qu'il existe des quantités importantes de substances œstrogènes dans les urines de femmes enceintes. Depuis, nombreux ont été les travaux relatifs au dosage de ces corps dans les urines au cours de la grossesse.

Les variations du taux de ces substances, dosées dans les urines, ont été considérées comme un reflet infidèle de leurs variations dans le sang et bien plus encore de leur production dans l'organisme.

Quoi qu'il en soit, les dosages entrepris ont été, les uns des dosages chimiques et les autres des dosages biologiques.

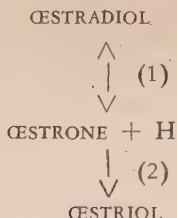
LES DOSAGES CHIMIQUES ont été possibles depuis que l'on a isolé en partant de l'urine de femme enceinte :

1° L'ŒSTRONE, forme hydroxycétonique, première folliculine isolée à l'état cristallisé en 1929-1930, par DOISY d'une part, BUTENANDT et LAQUEUR d'autre part.

2° L'ŒSTRIOL, ou hydrate de folliculine. C'est le « corps de MARRIAN ».

3° L'ŒSTRADIOL ou α ŒSTRADIOL, di-hydro-folliculine (SMITH et PINCUS, 1938).

Il a été ensuite facilement démontré que ces trois corps sont excrétés lors de la gestation. Mais ils présentent entre eux certaine subordination dans leur production et leur désintégration et avec SMITH, il est possible d'en adopter le schéma suivant :



avec réaction réversible en (1) et intervention de la progestérone en (2), cette dernière favorisant la réaction (SMITH, 1931-1932), (PINCUS et GRAUBARD, 1942), (SMITH et SMITH, 1943). L'activité biologique de l'œstriol est beaucoup moins forte que celle de l'œstrone et bien moins encore que celle de l'œstradiol. SONDERN et SEALY (1941) obtiennent la kératinisation du vagin de la souris impubère avec :

0,015 gamma d'œstradiol
0,085 gamma d'œstrone
1,50 gamma d'œstriol

ŒSTRADIOL et ŒSTRONE représentent la fraction phénolique faible, l'ŒSTRIOL la fraction phénolique forte. Mais de plus ces corps existent dans les urines sous deux formes (MARRIAN) :

1° Une fraction libre, extraite directement par l'éther.

2° Une fraction combinée, insoluble dans l'éther mais hydrosoluble, libérée par hydrolyse acide ou même par l'action diastasique de la putréfaction. L'activité physiologique des formes combinées est beaucoup plus faible avant toute hydrolyse que celle des formes libres. Mais cette activité varie suivant le corps envisagé. MARRIAN a précisé avec soin et le premier les conditions nécessaires mais indispensables pour arriver à doser la totalité des œstrogènes contenus dans un liquide ou un tissu. Mais les auteurs qui ont entrepris des dosages et reproduit des courbes d'élimination ou de sécrétion, ne précisent pas toujours du quel des trois corps œstrogènes il s'agit, se contentant souvent du nom global de : « folliculine ».

COHEN, MARRIAN, WATSON, dès 1938, ont été parmi les promoteurs des dosages chimiques. Ces auteurs ont admis en effet qu'il pouvait y avoir une grande différence entre la quantité réelle de substances œstrogènes contenues dans l'urine et l'activité biologique de ces mêmes urines. Il a été démontré par eux (*Lancet*, 1938, p. 674), que le corps présent dans l'urine et qui donne naissance à l'« œstrin » (forme libre), soluble dans l'éther, possède seulement un faible pouvoir œstrogène quand il est testé sur la souris castrée. Ils considèrent d'autre part que les dosages effectués à une date antérieure à 1938 et qui avaient pour but de déterminer quantitativement les taux exacts de folliculine de l'urine des femmes enceintes, n'ont qu'une valeur douteuse puisque à ce moment-là les essais avaient été faits avant de connaître pleinement les dif-

difficultés rencontrées dans la façon de procéder. Ces mêmes auteurs ont rapporté que les deux corps œstrogènes : ŒSTRONE et ŒSTRIOL, peuvent varier dans leur activité biologique, qu'ils existent sous deux formes : libre et conjuguée, dont les proportions respectives peuvent encore varier suivant l'âge de la grossesse.

LES DOSAGES BIOLOGIQUES donnent des résultats difficilement comparables aux précédents, car dans les publications il n'est pas toujours précisé si les précautions indispensables à l'hydrolyse ont été prises afin de doser la totalité des corps œstrogènes après mise en liberté des formes conjuguées. D'autre part, reste très imprécise la notion d'UNITÉ, employée dans la plupart des dosages. Et quand il n'est pas possible d'isoler les différents corps œstrogènes contenus dans un échantillon d'urine, il faut se contenter d'une réaction globale jugeant du pouvoir de l'ensemble de ces corps sur les transformations du tractus génital de l'animal utilisé.

Comme *unité de mesure* ont été adoptées :

1° l'UNITÉ-SOURIS

et 2° l'UNITÉ-RAT

chacune représentant :

La plus petite quantité de la substance œstrogène qui est capable de déterminer une modification morphologique (œstrus avec kératinisation vaginale) chez l'animal utilisé, préalablement castré ».

Mais les variations de ces unités étaient tellement considérables que beaucoup préfèrent employer :

3° l'UNITÉ INTERNATIONALE

qui est : « Le dixième gamma d'une préparation composée d'un mélange d'œstrones de différentes provenances ».

L'activité œstrogène des urines à doser sera ainsi appréciée comparativement à l'activité de la dose correspondant à l'unité. Mais là encore interviennent de nombreuses approximations et il est très difficile de comparer entre eux les différents résultats publiés. Si la plupart des auteurs s'accordent à définir comme sensiblement équivalentes *Unité-souris* et *Unité-internationale*, il n'en n'est pas de même en ce qui concerne l'*Unité-rat*. En effet, les variations sont considérables et suivant les travaux, l'*Unité-rat* vaut de CINQ à TRENTE Unités-souris.

Le test d'ALLEN et DOISY est en règle le test utilisé pour ces dosages.

La technique est rarement précisée avec soin. Von Robert WENNER (*Zent. f. Gyn.*, 1941, n° 6), spécifie que : « utilisant des souris adultes castrées, il les surveille pendant cinq semaines avec des frottis vaginaux quotidiens afin d'obtenir un di-œstrus permanent ». Les dosages peuvent alors être faits :

1° soit à partir du sérum sanguin qui contient la presque totalité de l'hormone folliculaire. Le sérum est injecté après dilution dans du sérum physiologique. Il est employé deux souris pour chaque détermination. Il considère comme résultat positif celui associant au moins un œstrus complet chez un animal et un pro-œstrus chez l'autre.

2° soit à partir de l'urine qu'il injecte après centrifugation et après dilution dans du sérum physiologique, pour obtenir une dilution élevée. Il pratique l'injection de la dose en six fractions.

Mais c'est surtout parce que dans les ouvrages et les publications que nous avons pu consulter, la majorité des auteurs expriment leurs résultats en unités différentes qu'il est très difficile de comparer leurs conclusions. L'unité variant d'un auteur à l'autre ou bien même d'un mémoire au suivant.

Les dosages des corps œstrogènes pratiqués au cours de la gestation, l'ont été en général à partir des urines. Mais quand ils l'ont été simultanément à partir du sang, les variations se sont montrées parallèles (WENNER, *Zent. f. Gyn.*, 1941, t. 65, p. 268), bien que la concentration dans les urines paraisse considérablement plus forte que celle du sang, le rapport étant environ de 1 à 10. Pour WENNER, dans le sang il y a une augmentation progressive au cours de la grossesse pour atteindre un maximum avant l'accouchement, ou au moment de l'expulsion de l'enfant. Il y a ensuite diminution les jours suivants. Les résultats de ses dosages lui indiquent que dans les urines les courbes sont identiques, de même sens, mais les variations moins régulières. Ailleurs, KOLHER et LEUTHARD (*Zent. f. Gyn.*, 1942, t. 66) disent que dans les urines du matin il n'y a qu'un témoin infidèle du taux véritable des substances œstrogènes éliminées par les urines. Ils préfèrent pour leurs dosages les urines des vingt-quatre heures. Ces mêmes auteurs (*Zent. f. Gyn.*, 1941, t. 45) pensent qu'il peut y avoir de plus augmentation de l'activité œstrogène biologique des urines après conservation. Il vaudrait donc mieux utiliser des urines fraîches. Cette opinion est partagée par COHEN et MARRIAN (*Lancet*, 1938, p. 674) puisque pour eux dans l'urine gardée au froid pourrait être prévenue toute hydrolyse bactériologique des formes combinées. Mais alors que de telles précautions peuvent être prises pour les dosages effectués pendant la gestation, pour ceux effectués au moment du début du travail, il est indiscutable qu'il faut prendre des urines fraîches puisque souvent le travail ne dure pas vingt-quatre heures, et que c'est la seule façon de pouvoir apprécier une éventuelle et courte variation dans l'élimination. Robert WENNER (*Zent. f. Gyn.*, 1941, n° 6), qui a pu avec des fractions séparées, comparer les concentrations des corps œstrogènes dans les urines et dans le sang prélevés au mo-

ment du début du travail et aux mêmes heures, trouve leurs variations identiques et parallèles.

LES RÉSULTATS DES DOSAGES CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES sont donc différents et les premiers plus mathématiques que les derniers. Les deux présentent des avantages et des inconvénients.

Si les dosages sont effectués à partir des urines, ne seront dosés là que des œstrogènes excrétés, ce qui ne veut pas dire que les excréta correspondent à la quantité réelle des œstrogènes circulants.

D'autre part il n'est pas certain que les effets physiologiques des œstrogènes varient proportionnellement à leur taux. C'est pourquoi les dosages effectués à partir du sérum sanguin n'ont pas non plus une valeur absolue.

Grâce aux dosages chimiques il serait possible de doser séparément : œstriol, œstrone, œstradiol, libres ou combinés, mais ceci avec des techniques plus ou moins délicates qui sont facteurs d'autant de causes d'erreurs. De plus, la sécrétion et l'élimination de ces trois corps œstrogènes varient-elles de façon exactement parallèles ? Sous quelles influences et dans quelles conditions exactes sont-ils capables de passer de façon réversible ou non d'une forme à l'autre à l'état physiologique ? Il n'est pas certain que l'activité de l'ensemble des substances œstrogènes varie en fonction de celle de chacun ou de l'ensemble de ces œstrogènes.

Il n'en reste pas moins que les dosages biologiques permettent d'apprécier une activité globale mais beaucoup plus proche de l'activité physiologique en utilisant un réactif animal. Reste à savoir s'il faut accorder la préférence aux dosages biologiques à partir des urines ou du sang. Si l'on choisi les urines faut-il opérer avant ou après hydrolyse et extraction des formes œstrogènes combinées ? Mais ces manœuvres

n'étant peut-être pas indispensables, les dosages biologiques à partir des urines sans aucune hydrolyse ont au moins le mérite d'être plus simples.

Au total et après avoir parcouru ces publications, il est très difficile d'avoir une idée de l'action des substances œstrogènes dans le mécanisme de l'accouchement. Les avis sont diamétralement opposés. Dans cette partie de notre travail nous ne ferons que rapporter les conclusions qui nous ont paru les plus intéressantes ou les plus significatives. Il est possible de les réunir en deux groupes :

Celui où l'on accorde aux variations du taux des œstrogènes dans le sens de l'augmentation, une valeur ou un rôle dans le déclenchement du travail, c'est-à-dire une tendance à éviter la prolongation de la grossesse.

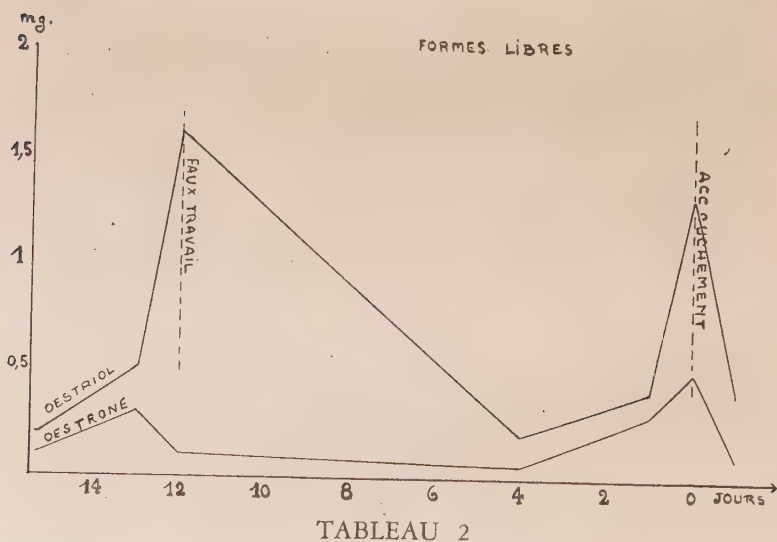
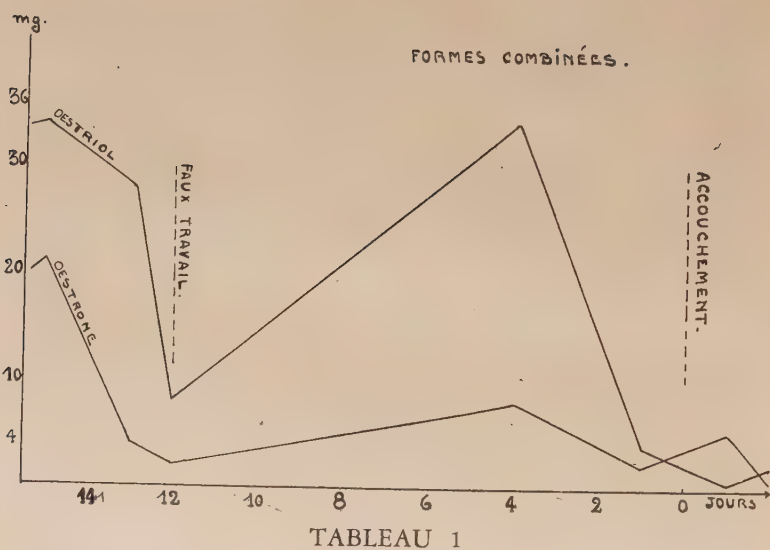
Celui où, à l'inverse, est mise sur le compte de ces mêmes variations et dans un sens identique, la prolongation de la grossesse ou le retard dans le début du travail.

DANS LE PREMIER GROUPE, et bien que les auteurs aient admis que l'augmentation du taux des substances œstrogènes aille en favorisant l'apparition du travail, il est difficile de superposer de façon très exacte toutes les conclusions.

Von ARVAY (*Zent. f. Gyn.*, 1937, t. 61) voit dans la variation du taux des substances œstrogènes un phénomène à retentissement purement mécanique, en ce sens que la « folliculine » favorise la contraction du muscle utérin. Et il précise le rôle antagoniste de l'hormone gonadotrope qui diminue tonus et contractilité utérine en agissant en sens contraire. Dans la première moitié de la grossesse l'hormone gonadotrope protégerait l'utérus contre l'activité de la posthypophyse. Dans la deuxième moitié il y a chute de l'hor-

mone gonadotrope et augmentation du taux de la folliculine d'où augmentation du tonus et de la contractilité utérine. Et ainsi si la folliculine existe à dose suffisante on devrait avoir un début de travail. Ce qui peut amener à penser que dans le déclenchement du travail de la grossesse prolongée le taux de la folliculine pourrait être inférieur à celui d'une grossesse à terme.

De ce résultat, nous pouvons rapprocher les conclusions des travaux de COHEN, MARRIAN, WATSON (*Lancet*, 1938, p. 674). Nous avons déjà dit que ces auteurs ont procédé à des dosages chimiques des diverses substances œstrogènes contenues dans les urines de femmes enceintes. Leurs dosages démontrent que les huit premiers mois, œstriol et œstrone libres sont à un niveau bas n'atteignant jamais plus de un pour cent du taux respectif des formes combinées. Une semaine avant l'accouchement, il y a une chute de l'œstriol et de l'œstrone combinés. Plus près de l'accouchement, les formes libres augmentent en même temps qu'il y a une diminution des formes combinées. A peu près vingt-quatre heures après l'accouchement, les formes libres sont plus abondantes que les formes combinées après lesquelles elles décroissent immédiatement, de façon telle que quarante-huit heures après cet accouchement elles sont, elles aussi, excrétées en très petite quantité. L'excrétion de ces deux formes est tombée à un niveau très bas. COHEN, MARRIAN, WATSON pensent qu'il serait peut-être possible de conclure que l'accouchement est précédé et suivi par une chute des formes combinées et une montée des formes libres. Ces changements dans l'excrétion de la folliculine sont associés au travail de façon assez évidente d'après l'étude de deux cas suivis au cours d'un faux travail pendant le dernier mois de la grossesse. Voici ci-dessous les résultats des dosages :



Il se confirme de façon assez évidente que de tels changements dans l'excrétion des œstrogènes sont en rapport avec le travail. Ces résultats ont, depuis, été

confirmés en examinant un nombre important de grossesses normales. En effet, durant la plus grande partie de la grossesse plus de 99 % des œstrogènes totaux excrétés dans l'urine le sont sous forme combinée, possédant seulement un faible potentiel physiologique. Le travail vrai ou faux est accompagné et peut-être même précédé par une chute de l'œstrone et de l'œstradiol combinés et une augmentation des formes libres. Mais il est impossible de déterminer si ces changements sont causés par ce qui déclenche le travail, ou s'ils sont eux-mêmes facteurs du déclenchement du travail. De même, il pourrait peut-être se produire dans l'organisme, au cours d'essais thérapeutiques, une transformation des œstrogènes injectés en une forme combinée physiologique inactive et de laquelle ils peuvent se libérer et être séparés par hydrolyse.

Dans le même sens vont les résultats obtenus par WENNER. La folliculine de l'urine et du sang semble atteindre un maximum juste avant l'accouchement, mais sa quantité et ses variations sont très différentes d'un cas à l'autre, et il existe de grandes variations individuelles. Cependant, et dans la majorité des cas, le taux paraît en être maximum après le début du travail. Les graphiques ci-dessous (*Zent. f. Gyn.*, 1941, t. 65) indiquent que le taux des œstrogènes augmente jusqu'au moment de la naissance de l'enfant et qu'une augmentation brusque se produit le plus souvent pendant le travail, après le début des douleurs.

Ainsi, l'augmentation de ce taux d'œstrogènes aurait une certaine valeur en ce qui concerne le mécanisme du déclenchement du travail, mais ne serait peut-être pas le facteur qui le déclenche, comme si la folliculine ne suffisait pas à elle seule. Il reste certainement très difficile de se faire une idée précise du rôle éventuel de l'augmentation des œstrogènes dans ce déclen-

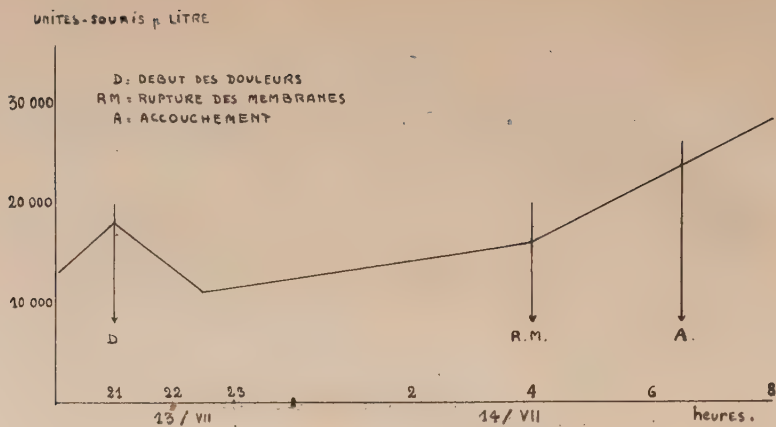


TABLEAU A

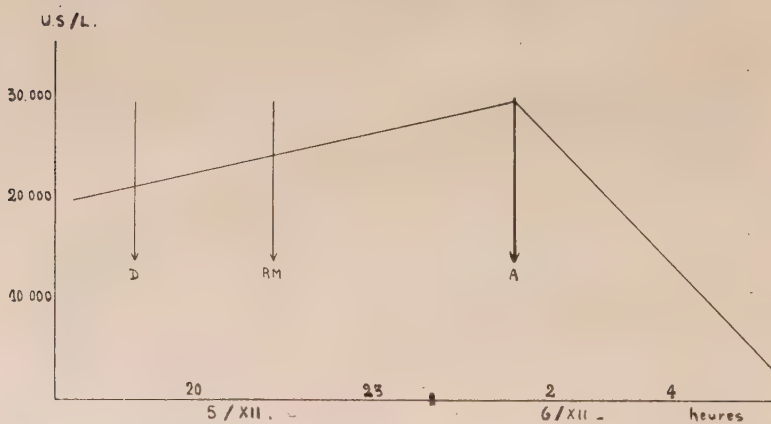


TABLEAU B

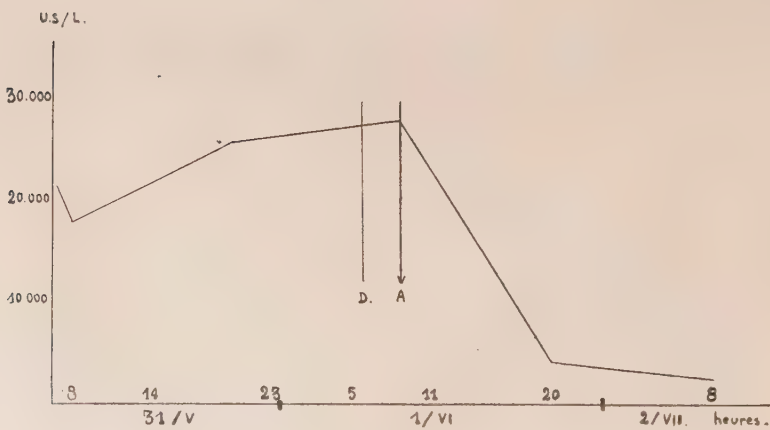


TABLEAU C

chement du travail, et pourtant la solution de cette question serait pleine d'intérêt.

DANS LE SECOND GROUPE, d'autres auteurs affirment de leur côté que les variations du taux des œstrogènes dans le sens de l'augmentation, n'interviennent pas dans le mécanisme de l'apparition du travail.

KOLHER et LEUTHARDT (*Zent. f. Gyn.*, 1941, p. 1972, t. 45) font remarquer que les femmes qui ont des fœtus morts entrent spontanément en travail et peuvent avoir un accouchement rapide. Or, chez elles, le taux des substances œstrogènes libres ou combinées est très bas, presque aussi bas que chez les femmes non enceintes, ce qui semblerait démontrer que ni le taux ni l'augmentation des œstrogènes libres ou combinés n'interviennent dans le déclenchement du travail de façon unique ou décisive.

Dans un article suivant (*Zent. f. Gyn.*, 1942, t. 66), ces mêmes auteurs donnent les résultats de dosages faits en série à plusieurs périodes de la fin de la gestation, au moment du début et au cours du travail. De là il résulte que : au début de la période de dilatation, 80 % des femmes examinées ont dans leur sérum sanguin un taux d'œstrogènes voisin de 200 Unités-Rat par litre. Au moment de l'expulsion, il y a seulement 50 % des femmes à avoir un taux aussi élevé.

Il y aurait donc une chute du taux des œstrogènes du sérum pendant le travail et qui commence avec la période de dilatation. Dans trois cas particuliers, les chiffres trouvés ont été les suivants (exprimés en Unité-Rat par litre d'urine) :

CAS N° 1 :

2 jours avant l'accouchement	1.330 U.R.
1 jour	660 U.R.
travail	333 U.R.

CAS N° 2 :

3 jours	1.330 U.R.
2 jours	1.330 U.R.
travail	660 U.R.

CAS N° 3 :

3 jours	1.660 U.R.
2 jours	2.490 U.R.
1 jour	2.660 U.R.
travail	1.660 U.R.

Il y aurait donc bien une chute du taux des œstrogènes qui précéderait le travail ou coïnciderait avec son apparition.

Nous pourrions encore retrouver dans le même sens l'expérimentation sur la lapine, tout en sachant bien que le point de départ ou le terrain est différent puisque chez cet animal le corps jaune est nécessaire au maintien de la gestation. Cependant, HECKEL et ALLEN (*Amer. Jour. of Phys.*, 1938, vol. 123) ont pu empêcher la mise bas chez la lapine par l'injection d'hormones œstrogènes. Celles-ci, dans une pseudo-grossesse, amènent le corps jaune à rester en état fonctionnel au delà de son temps normal. Certains animaux retiennent des fœtus morts jusqu'au cinquante-deuxième jour alors que la mise bas a lieu normalement au trente-deuxième jour. Mais toujours la mise bas se produit le troisième jour après la castration en dépit de la poursuite des injections. Ceci semble bien prouver que la folliculine a d'autres actions que celle de simple excitateur du muscle utérin. Elle peut favoriser une rétention des fœtus morts et elle est capable de prolonger la durée d'action des corps jaunes de gestation.

Il nous faut maintenant rapporter ici les intéressantes conclusions d'un travail de H. VIGNES (*Ann. d'Endocrin.*, 1943, t. 4, n° 3). L'auteur a étudié l'in-

fluence chez la femme près du terme, d'injections de benzoate d'œstradiol cristallisé et à la dose de 5 milligrammes en suspension dans 10 centimètres cubes de sérum physiologique (voie intraveineuse). L'injection a été faite en particulier dans un cas de grossesse prolongée (dix mois d'aménorrhée), en vue d'obtenir un déclenchement du travail. Aussi bien là que dans quatre cas (rétention d'œuf mort : deux cas; rupture prématurée des membranes : deux cas), il y a eu cinq insuccès quand cette injection a été faite en vue d'interrompre une grossesse. Et l'auteur conclut qu'il ne semble pas que la folliculine soit, aux doses utilisées, un excitant de la contraction utérine. Et si certains admettent un effet utéro-moteur de la folliculine, ils admettent aussi qu'il lui faut un temps de latence prolongé et qu'il y aurait peut-être alors une action s'exerçant sur la muqueuse utérine et non pas une action myocynétique pure. Il y a bien loin de là aux conclusions de VON ARWAY !

TELLES SONT LES DEUX ATTITUDES OPPOSÉES et qui paraissent résumer la position des deux groupes. Mais il aurait été possible de se demander, maintenant que se développe la thérapeutique œstrogène au cours de la grossesse, si ce traitement allait avoir une influence sur le terme de la grossesse ou le déclenchement du travail. Les œstrogènes sont évidemment administrés dans des buts divers, à des doses variables, et le plus souvent sous forme de diéthylstilbœstrol. Actuellement, les doses habituellement admises sont plus restreintes. Mais quand ces œstrogènes de synthèse ont été prescrits même à doses considérables et jusqu'au moment de l'accouchement, dans aucune des publications que nous avons pu consulter, aucun des auteurs n'a signalé comme effet constant de cette thérapeutique : d'avancer le terme ou de déclencher le travail ou, à l'inverse, de retarder l'accouchement ou d'empêcher le travail.

Mais sans doute serait-il intéressant de faire des dosages d'œstrogènes chez des femmes ainsi traitées et au moment précis du début du travail, si quelques-unes présentaient des grossesses prolongées.

Quelle que soit l'interprétation que l'on puisse en faire, il est certaines valeurs extrêmes entre lesquelles l'ensemble des auteurs qui ont effectué des dosages, s'accordent à circonscrire les variations du taux des substances œstrogènes au cours de la grossesse ou du travail. Mais encore faut-il tenir compte de la diversité des unités employées.

Pour M. SÉGUY (1938) :

11 heures avant l'accouchement	2.000 U.R.
10 minutes	3.000 U.R.

ceci dans deux cas différents et les quantités étant exprimées en Unité-Rat par litre d'urine.

TSUTSULOPOULOS (1938) trouve de 11.000 à 44.000 Unités-Souris par litre d'urine.

DINGEMANSE, LAQUEUR, MULBOCK (1939) indiquent comme chiffres dans les jours qui précèdent l'accouchement : 16.000 à 80.000 Unités-Internationales par litre d'urine.

Von Robert WENNER va jusqu'à préciser qu'il obtient des quantités oscillant aux environs de 54.150 Unités-Souris par litre.

Quant à COHEN et MARRIAN, à l'aide de méthodes chimiques et à quelques jours du terme, ils trouvent des quantités de l'ordre de 600 gammas d'œstrone sous sa forme libre (1935).

C'est pourquoi il pouvait être intéressant de comparer l'activité œstrogène des urines de femmes entrant en travail, les unes au terme normal d'une grossesse, les autres à la fin d'une grossesse prolongée, et de se rendre compte ainsi si le taux de ces substances était très différent dans chacune de ces éventualités.

DOSAGES

I. — GÉNÉRALITÉS

Après avoir admis comme test : la réactivité du vagin de la souris castrée aux substances œstrogènes contenues dans les urines de femmes enceintes, substances douées d'une activité biologique, nous avons procédé comme suit pour effectuer nos dosages.

Les souris étaient castrées à l'âge de un mois, castration bilatérale par une seule incision cutanée dorsale et médiane. Le contrôle de cette castration étant effectué par des frottis vaginaux faits tous les jours. Après avoir trouvé des frottis vaginaux successifs témoins d'une absence totale d'activité œstrogène spontanée dont la disparition des cellules kératinisées est la signature, les animaux ont été testés.

Nous avons employé à cet effet du benzoate d'œstradiol cristallisé, que nous avons mis en solution dans de l'huile d'olive. Ce benzoate d'œstradiol avait été fourni au laboratoire d'hormonologie de l'hôpital Broca par M. GIRARD. Après préparation d'une solution huileuse mère, il a été adopté une dilution telle qu'elle corresponde à une concentration de : 2 gammas de benzoate d'œstradiol par centimètre cube. La dose minimum de cette solution capable de faire apparaître l'œstrus chez les animaux, a ensuite été recherchée. Il a fallu injecter par voie sous-cutanée 1/4 de centimètre cube de la solution, soit : 1/2 gamma de benzoate d'œstradiol que nous avons admis être la dose-seuil capable de faire apparaître l'œstrus chez les sou-

ris castrées. D'ailleurs, le choix du benzoate d'œstradiol est tout à fait arbitraire, encore qu'il s'agisse d'un corps chimiquement défini et pur, par conséquent théoriquement doué d'une activité fixe et constante. Il faudrait avoir un test facilement accessible. Le défaut d'uniformité des unités employées fait qu'il est difficile de comparer les différents résultats publiés.

Nous avons donc la possibilité, en employant des animaux ainsi testés, de juger d'une éventuelle « activité œstrogène » de l'urine. Si une seule dose d'urine de femme enceinte provoque la kératinisation vaginale, nous admettrons que cette quantité d'urine contient des substances œstrogènes en quantité telle que leur activité œstrogène est supérieure ou au moins égale à celle de 0,5 gamma de benzoate d'œstradiol. Si une dose moitié moindre ne provoque aucune réaction vaginale à type de kératinisation, il est facile d'apprécier l'activité œstrogène des substances contenues dans un litre de ces urines. Mais il faut bien se rendre compte qu'en comparant l'activité œstrogène de l'urine à celle de notre solution, nous pourrions évaluer simplement une activité œstrogène. Il est possible de reprocher à de tels dosages les imprécisions que l'on peut reprocher à tout dosage biologique. D'autre part, nos résultats n'auront qu'une valeur relative et comparative puisque nous évaluerons une activité œstrogène par rapport à celle de la solution de benzoate d'œstradiol. Mais comme nous avons procédé à des dosages sur des urines de femmes arrivées au terme normal d'une grossesse, ceux qui ont été entrepris ensuite dans les grossesses prolongées garderont une valeur relative. Nous n'avons pas fait de dosages chimiques et, d'ailleurs, il nous suffisait d'évaluer une activité œstrogène biologique ou clinique. Nous ne nous étions pas proposé de dire si tel des trois corps œstrogènes et tel autre avaient des variations parallèles ou opposées au moment du travail

et dans la période terminale des grossesses certainement prolongées.

Pour chaque échantillon d'urine nous avons injecté deux animaux avec le même volume d'urine. Il fallait en effet se mettre à l'abri de l'erreur possible due à ce qu'une seule souris pouvait être atteinte de troubles de réceptivité au niveau de sa muqueuse vaginale. D'ailleurs, les réactions de deux animaux à la même quantité d'une même urine ont, dans l'ensemble, été assez constamment superposables. En utilisant la solution huileuse comme test, il ne nous est pas arrivé d'employer une espèce de solution-retard, puisque l'œstrus, quand il se réalise, n'apparaît pas plus tardivement qu'après une injection d'urine et ne dure pas plus longtemps : apparition au deuxième jour, durée inférieure à cinq jours.

Les dosages ont été entrepris en deux étapes successives. Il nous a paru préférable de commencer par doser l'activité œstrogène des urines d'une femme enceinte considérée comme à terme et au moment du début du travail. Mais là encore le choix de ce moment est assez arbitraire et nous avons admis comme date : « une dilatation cervicale de un à deux centimètres avec des contractions utérines rapprochées et régulières ». A ce moment là, les urines sont prélevées par sondage. Il est entendu que la patiente avait vidé sa vessie au début des contractions utérines régulières et douloureuses et surtout de l'effacement du col. Si les urines ne pouvaient pas être injectées tout de suite, elles étaient tenues à la glacière en tube stérile afin d'éviter toute altération des substances œstrogènes qu'elles contenaient, puisqu'il est admis que sans cette précaution il pourrait y avoir une hydrolyse bactériologique des formes combinées en formes libres plus ou moins actives. Un frottis vaginal est toujours fait à chaque animal avant toute injection, puis un frottis

tous les jours pendant six jours. Lorsqu'il se produisait une kératinisation vaginale, nous laissions ensuite l'animal se reposer pendant une semaine et, la semaine suivante, nous l'utilisions pour un nouveau dosage. Lorsqu'une souris n'avait fait aucun œstrus, la semaine suivante nous la réactivions à l'aide de 0,5 gamma de benzoate d'œstradiol. Nous nous sommes alors aperçu que les animaux réagissaient moins bien et moins franchement après quatre kératinisations successives et à ce moment là nous ne les utilisions plus. Nous avons de plus, pris soin de ne pas mettre dans la même cage les animaux ayant été injectés à l'aide de la solution huileuse et ceux ayant reçu une injection d'urine, car il avait été remarqué parfois un œstrus de souris n'ayant reçu aucune injection mais étant au contact des animaux testés ou réactivés. Les urines n'ont jamais été filtrées car il aurait pu y avoir peut-être précipitation de certains corps œstrogènes avec les éléments de cette sédimentation. Il demeure bien entendu que pour chaque échantillon d'urine examiné, nous avons fait deux dosages au maximum puisque nous avons pour but d'étudier seulement le rôle éventuel des substances œstrogènes dans le déclenchement du travail et, ainsi, de façon indirecte, dans l'interruption de la grossesse prolongée. Aucune courbe d'élimination n'a été établie, mais il a été possible de comparer des taux de substances œstrogènes dans les urines à un moment considéré, comme le début du travail des grossesses à terme et de celles ayant dépassé le terme.

Dans l'expression des résultats et pour plus de commodité, nous dirons à partir de maintenant qu'il existe dans les urines et par litre, une quantité d'œstrogènes qui, par exemple, est très peu différente de, ou inférieure à 500 gammas de benzoate d'œstradiol, restant bien entendu que cela signifie qu'il existe une quantité de ces corps douée d'une activité œstrogène très peu

différente de, ou inférieure à celle de 500 gammas de benzoate d'œstradiol. Mais à la lecture des frottis, il est possible de dire s'il s'agit d'une kératinisation franche ou à peine ébauchée. D'autre part, il arrive que de deux animaux injectés avec la même dose d'urine, l'un fasse un œstrus franc et l'autre un œstrus à peine ébauché. Il est donc possible parfois d'avoir une indication quantitative approximative à la lecture de ces frottis. C'est aussi le cas où, avec un centimètre cube d'urine, on n'obtient pas de kératinisation franche mais où, avec un centimètre cube et demi, la kératinisation est très franche et durable. Il nous semble qu'il soit possible de dire alors que les urines contiennent une quantité de corps œstrogènes plus proche de 500 gammas que de 330 gammas par litre. Mais il n'en demeure pas moins que ces chiffres ne pourront être avancés qu'en tenant compte des approximations inévitables dues aux dosages biologiques et à la réactivité des animaux employés. D'autre part, nous nous sommes limités dans nos injections à un maximum de un centimètre cube et demi, car en injectant 2 centimètres cubes nous avons obtenu presque constamment la mort de nos animaux. C'est pourquoi nous ne pourrions pas donner de chiffres plus précis que : Q inférieur à 330 gammas par litre, alors qu'il serait possible de préciser davantage la quantité quand elle est supérieure à 330 gammas par litre.

II. — GROSSESSES A TERME

Nous avons pu doser biologiquement l'activité œstrogène des urines de femmes considérées comme étant à terme ou très près du terme et entrant en travail. Parmi ces dosages, nous en retiendrons *quatorze* qui nous ont semblé être ceux réalisés dans les conditions optima quant à la date du terme et au prélèvement des urines surtout. Dans ces quatorze cas rapportés ci-contre, il est possible de remarquer en groupant les chiffres que nous avons obtenus :

5 cas		330 gammas	< Q	< 500 gammas
4 cas			Q	≠ 500 gammas
2 cas			Q	< 500 gammas
2 cas			Q	≠ 330 gammas
1 cas			Q	< 330 gammas

Si nous admettons *a priori* comme voisine de 400 gammas par litre la quantité que nous avons inscrite comme inférieure à 500 gammas, puisque en réalité les résultats de nos dosages nous l'indiquent comme située entre 330 et 500 gammas; si nous admettons comme voisine de 200 gammas celle trouvée inférieure à 330 gammas, ce qui est évidemment très approximatif mais qui peut varier dans la marge d'erreur de tous nos dosages, l'activité œstrogène de la moyenne de nos quatorze cas se situerait entre 400 et 500 gammas par litre d'urine. Il est bon de remarquer que ce chiffre moyen est celui qui est le plus proche des deux chiffres le plus souvent rencontrés et qui sont respective-

ment : 400 et 500 gammas. Notre attention avait été attirée par le fait que nous n'avions peut-être obtenu dans ces résultats qu'un chiffre tout à fait relatif, parce que d'une part il s'agissait d'un dosage dans un excréta, mais surtout parce que d'autre part nous avions calculé la quantité par litre d'urine. En effet, la diurèse chez la femme enceinte et en début de travail pouvait être considérablement modifiée, et ainsi, la quantité en valeur absolue d'œstrogènes éliminés pouvait être bien différente. Lorsque nous avons fait des courbes d'urine, nous avons remarqué que cette diurèse n'augmentait considérablement que plusieurs heures après la délivrance. De toute façon, elle s'est révélée identique chez les femmes à terme ou ayant dépassé le terme présumé, au moment du travail et pendant la durée de celui-ci.

Voici résumés en un tableau les quatorze cas de grossesses considérées comme arrivées à terme et pour lesquelles nous avons pu faire des dosages d'œstrogènes urinaires :

Noms	Parité	Dates D. R.	Prélèvement	Accouchement	Dosages
1. Mro.	III	19 - 24 février	7 décembre - 0 h 30	7 décembre - 6 h 05	• # 500 γ
2. Cle.	1	1 - 5 mars	14 décembre - 11 h	14 déc. - 22 h 30	< 500 γ
3. Far.	5	25 - 27 mars	13 déc. - 19 h 30	14 déc. - 3 h 05	< 500 γ
4. Mej.	6	4 - 8 mars	21 déc. - 4 h 30	21 déc. - 13 h 30	# 500 γ
5. Van.	1	15 - 19 mars	21 déc. - 9 h 30	21 déc. - 23 h 50	# 500 γ
6. Fou.	1	19 - 24 avril	3 janvier - 17 h	3 janvier - 22 h	# 500 γ
7. Coh.	2	25 - 31 mars	4 janvier - 3 h	4 janvier - 4 h 30	330 < Q < 500 γ
8. Che.	1	3 - 10 avril	4 janvier - 3 h	4 janvier - 7 h 15	330 < Q < 500 γ
9. Cér.	1	20 - 24 avril	2 janvier - 10 h	2 janvier - 15 h 20	< 330 γ
10. Mau.	2	15 - 18 avril	31 janvier - 22 h	1 ^{er} février - 4 h	330 < Q < 500 γ
11. Sta.	5	8 - 12 mai	9 février - 13 h	9 février - 20 h 10	# 330 γ
12. Lef.	3	11 - 17 avril	9 février - 16 h	10 février - 1 h	330 < Q < 500 γ
13. Gal.	1	8 - 10 mai	2 mars - 8 h	2 mars - 17 h 50	330 < Q < 500 γ
14. Cha.	V	23 - 29 mai	2 mars - 9 h 30	2 mars - 16 h 15	# 330 γ

III. — GROSSESSES PROLONGÉES

Nous avons cherché parmi les parturientes celles qui nous paraissaient avoir vraiment dépassé leur terme. Mais il n'est pas très aisé après avoir parcouru l'importante littérature parue à ce sujet, d'adopter une définition admise de façon unanime en ce qui concerne la grossesse prolongée.

Certains, avec R. HOLMES, affirment qu'il n'y a pas de problème de la post-maturité ou bien encore nient catégoriquement l'existence de la grossesse prolongée.

D'autres calculent le terme avec beaucoup de précision en se basant sur une date d'ovulation qui précède en principe de quatorze jours, en moyenne, la date des premières règles absentes.

Et le Code Civil dit encore que la légitimité de l'enfant né trois cents jours après la dissolution du mariage pourra être contestée.

D'autres encore admettent des variations très importantes de la date du terme puisque pour TARNIER, la durée de la grossesse normale peut varier entre deux cent cinquante-six et trois cent vingt-six jours.

Puisque le terme dépend de la date de l'ovulation, il serait possible de définir les grossesses prolongées comme étant celles qui ont duré plus de neuf mois pleins à compter de la date des premières règles absentes, c'est-à-dire du jour qui correspond à la date des dernières règles, augmenté du nombre de jours du cycle

normal de la femme considérée. Mais il faut dire que ce calcul n'est valable que pour des femmes normalement, c'est-à-dire particulièrement bien réglées, à cycles réguliers. Mais on pourrait admettre aussi que l'ovulation est capable de se produire un cycle entier après la date des dernières règles. C'est là une limite extrême qui revient à considérer comme grossesses prolongées : les grossesses qui ont duré plus de trois cents jours à compter de la date des dernières règles.

Et sans entrer dans les discussions quant au calcul du terme, nous adopterons cette définition des grossesses prolongées car elle nous a paru comporter une marge de sécurité suffisante. Certains pensent que dans le calcul du terme, il ne faut pas tenir compte de la date des dernières règles. Mais il y a lieu de faire remarquer que ces mêmes auteurs, quand ils veulent par exemple apprécier le développement du volume utérin, c'est-à-dire celui de la grossesse au cours des premiers mois surtout, le font en tenant compte uniquement de la date des dernières règles puisqu'ils recherchent la date probable de l'ovulation. D'autres auteurs jugent de la post-maturité d'après la hauteur utérine et ensuite le poids de l'enfant. Or, dans un cas très particulier (observation n° 3), où nous avons de bonnes raisons de croire que le récit de la parturiente est véridique (un seul rapport dont la date a été peut-être calculée ! en tout cas notée avec soin), le poids de l'enfant, né au deux cent quatre-vingt-quinzième jour et de sexe masculin, était seulement de 3.120 grammes. Et M. DUBROWSKI pense aussi qu'il existe, en fin de grossesse et sans doute dans le placenta, un principe qu'il appelle « antiblastique » qui freinerait l'augmentation de poids du fœtus. Il est difficile de réunir un nombre très important de grossesses certainement prolongées d'autant qu'il n'est guère d'autre critère de la prolongation que le calcul rigoureux du terme à partir de la date des dernières règles. REENKOLA (*Acta Obst.*

Gyn. Scand., 1948, vol. 28, suppl. n° 3) qui a étudié les cas de grossesses prolongées à Helsinki entre 1917 et 1944, en a rassemblé 886 cas en vingt-sept ans, soit une moyenne de 32 cas par année. Il n'a trouvé aucun test de certitude de la prolongation. Même le poids des enfants ne peut être utilisé puisque, dit-il, les poids les plus grands des enfants ne correspondent pas aux grossesses les plus prolongées. Mais au contraire, dans les grossesses durant le plus longtemps, on ne constate plus d'augmentation de taille ou de poids des enfants.

Il nous a été possible de réunir SEPT cas de grossesses qui ont duré au delà d'un temps égal à deux cent soixante-dix jours plus la durée du cycle menstruel particulier à chacune de ces femmes.

Voici, d'une part les observations résumées des cas considérés comme grossesses prolongées; d'autre part un tableau récapitulatif des résultats qui seront ainsi facilement comparés à ceux du premier tableau ayant trait aux grossesses à terme.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Jou..., 29 ans.

Réglée : 10 ans.

Cycle : 30 jours;

Durée : 2 jours;

Règles régulières, douloureuses.

Première grossesses actuelle.

Dernières règles : 15-17 avril;

Grossesse sans incident.

Prélèvement des urines : 21 mars à 1 heure.

H.U. 33 centimètres B.D.C. ++;

Membranes intactes;

Col dilaté à deux centimètres;

C.U. régulières. Bon relâchement utérin.

Accouchement : 21 mars à 4 h 30.

Garçon : 3.450 g. Criant aussitôt;

Délivrance naturelle et complète.

OBSERVATION N° 2

Myo..., 19 ans.

Réglée : 13 ans.

Cycle : 28 jours;

Durée : 4 jours;

Règles : régulières.

Première grossesse actuelle.

Dernières règles.: 3-7 février;

Le 30 décembre, tentative de déclenchement du travail :
sans aucun résultat.

Prélèvement des urines : 8 janvier à 7 h 30.

H.U. 35 centimètres B.D.C. ++;

Tête en bas fixée, dos à droite;

Membranes intactes;

Col dilaté à deux centimètres;

Bassin normal;

C.U. régulières.

Accouchement : 8 janvier à 11 h 15.

Fille : 3.820 g;

Délivrance naturelle et complète : 750 g.

OBSERVATION N° 3

Zyt..., 29 ans.

Réglée : 11 ans.

Au moment des règles, dès le premier jour et à chaque menstruation, apparition d'une rougeur diffuse de la face avec des placards cyanotiques plus sombres;

Cycle : 30 jours;

Durée : 3-4 jours, mais un mois sur deux, les règles sont plus abondantes et elles durent huit jours.

Première grossesse actuelle.

Dernières règles : 5-9 mars, peu abondantes mais avec érythème facial très marqué. Un seul rapport (au dire de la femme, mais en tout cas dont la date a été notée !) le 25 mars;

Déclenchement du travail le 18 janvier à 9 heures.

Prélèvement des urines : 18 janvier à 13 heures.

H.U. 32 centimètres B.D.C. ++;

Dos à gauche, tête en bas mobile;
Col en voie d'effacement, perméable;
C.U. douloureuses régulières.

Accouchement : 19 janvier à 9 h.

Garçon : 3.210 g;

Délivrance naturelle et complète : 630 g.

OBSERVATION N° 4

Boi..., 32 ans.

Réglée : 12 ans.

Cycle : 28 jours;

Durée : 4 jours;

Règles très régulières et non douloureuses.

Première grossesse actuelle.

Dernières règles : 1-5 août.

Grossesse sans incident.

Prélèvement des urines : 15 juin à 8 h 15.

H.U. 33 centimètres B.D.C. ++;

Dos à droite, tête en bas fixée;

Col dilaté à 3 centimètres;

C.U. régulières.

Accouchement : 15 juin à 12 h.

Garçon vivant : 3.420 g;

Délivrance artificielle pour non décollement du placenta.

OBSERVATION N° 5

Dou..., 21 ans.

Réglée : 13 ans.

Cycle : 28 jours;

Durée : 5 jours;

Règles régulières et non douloureuses.

Première grossesse actuelle.

Dernières règles : 15-21 août, normales.

Prélèvement des urines : 27 juin à 9 heures.

H.U: 34 centimètres B.D.C. ++;

Tête en bas mobile, dos à droite;

Membranes rompues ce jour à 8 h 15;

Col dilaté à deux centimètres;

Bassin normal;

C.U. régulières.

Accouchement : 27 juin à 21 h.

Fille : 3.350 g. Criant aussitôt;

Délivrance naturelle et complète : 730 g.

OBSERVATION N° 6

Cre..., 21 ans.

Réglée : 14 ans.

Cycle régulier de 28 jours;

Durée : 2-3 jours.

Antécédents obstétricaux.

Première grossesse : 1949, terminée par un accouchement près
du terme : garçon pesant 4.200 g;

Pas d'avortement.

Deuxième grossesse actuelle.

Dernières règles : 10-12 juillet;

Echec d'un déclenchement du travail : 6 mai.

Prélèvement des urines : 10 mai à 23 heures.

B.D.C. ++ tête en bas, dos à gauche;

Col dilaté à 3 centimètres;

Tête fixée en O.I.G.T.

Accouchement : 11 mai à 1 h 35.

Fille : 2.230 g;

Délivrance naturelle et complète : 450 g.

OBSERVATION N° 7

Amb..., 34 ans.

Réglée : 18 ans.

Cycle : assez régulier à 29-30 jours;

Durée : 4-5 jours;

Règles douloureuses le jour de leur début.

Antécédents obstétricaux :

Première grossesse en 1941, normale, terminée par un accouchement près du terme : fille de 3.400 g;

Deuxième grossesse en 1947, grossesse extra-utérine : inondation péritonéale : annexectomie.

Troisième grossesse actuelle.

Dernières règles : 16-19 mars, normales;

Echec du premier essai de déclenchement du travail le 24 janvier. Nouvel échec le 25 janvier à 8 heures.

De rares contractions utérines peu douloureuses durant l'après-midi du 25 janvier et la nuit du 25 au 26.

Césarienne le 26 janvier : garçon vivant, 3.630 g.

Avant l'intervention :

B.D.C. ++;

Quelques très rares contractions utérines;

Col déhiscent.

Prélèvement des urines fait le 25 janvier à 11 heures.

Noms	Parité	Dates D. R.	Prélèvement	Accouchement	Dosages
1. Jou.	1	15 - 17 avril	21 mars - 1 h	21 mars - 4 h 30	< 330 γ
2. Myo.	1	3 - 7 février	8 janvier - 7 h 30	8 février - 11 h 15	500 γ
3. Zyt.	1	5 - 9 mars	18 janvier - 13 h	19 janvier - 9 h	< 330 γ
4. Boi.	1	1 - 5 août	15 juin - 8 h 15	15 juin - 12 h	500 γ
5. Dou.	1	15 - 21 août	27 juin - 9 h	27 juin - 21 h	< 500 γ
6. Cre.	2	10 - 12 juillet	10 mai - 23 h	11 mai - 1 h 35	< 330 γ
7. Amb.	3	16 - 19 mars	25 janvier - 11 h	26 janvier - 10 h Césarienne	< 330 γ

RÉSUMÉ GÉNÉRAL — CONCLUSIONS

Les substances œstrogènes contenues dans les urines des femmes enceintes ont fait l'objet de nombreux dosages chimiques et biologiques.

Les méthodes chimiques permettent d'évaluer quantitativement et séparément les variations des trois principaux de ces corps.

Les méthodes biologiques sont moins précises et moins sélectives. Elles sont cependant les plus couramment utilisées. Les résultats sont donc d'ordinaire exprimés en unités et non en poids. Malgré le défaut d'uniformité des unités employées, il est possible, dans une certaine mesure, de comparer ces résultats entre eux. Les courbes d'élimination d'œstrogènes au cours de la gestation sont bien connues. Mais entre le moment du *début* du travail et le *post-partum* immédiat, les variations sont moins bien objectivées. Nous n'avons pas trouvé dans les ouvrages parcourus, de dosages d'œstrogènes effectués dans la phase terminale des grossesses prolongées.

Nous avons entrepris des dosages biologiques afin d'évaluer le taux des substances œstrogènes contenues dans les urines de femmes enceintes et au moment du début du travail, c'est-à-dire : lors d'une dilatation cervicale de un à deux centimètres et de contractions utérines rapprochées et régulières. Le test d'ALLEN et DOISY a été employé sur des souris castrées puis testées à l'aide d'une solution huileuse de benzoate d'œstradiol cristallisé. L'activité œstrogène des urines a été comparée à celle de cette solution et les résultats expri-

més en gammas de benzoate d'œstradiol par litre d'urine. La correspondance avec les diverses unités utilisées sera facilement retrouvée puisque : un gamma de benzoate d'œstradiol correspond environ à deux Unités-Souris. Il n'a pas été établi de courbes car nous nous proposons, tout au moins dans un premier temps, de nous rendre compte s'il existait une grande différence entre l'activité œstrogène des urines dans les grossesses à terme et les grossesses prolongées, mais seulement au moment du début du travail.

Dans une première partie, nous avons effectué des dosages à partir des urines de femmes considérées comme arrivées au terme normal d'une grossesse et au début du travail. Il a été possible de réunir *quatorze* résultats. Les chiffres obtenus paraissent légèrement inférieurs à ceux publiés dans les ouvrages qui ont été consultés et qui ont trait aux taux d'œstrogènes en fin de grossesse. Voici nos résultats groupés :

5 cas		330 gammas	< Q < 500 gammas
4 cas			Q $\neq$ 500 gammas
2 cas			Q < 500 gammas
2 cas			Q $\neq$ 330 gammas
1 cas			Q < 330 gammas

Il nous a été possible de faire ensuite des dosages identiques dans des conditions semblables chez *sept* femmes présentant des grossesses qu'il nous a paru légitime de considérer comme ayant dépassé leur terme normal. Les résultats obtenus sont les suivants :

4 cas		Q < 330 gammas
2 cas		Q $\neq$ 500 gammas
1 cas		Q < 500 gammas

Il nous a paru impossible de donner pour chaque cas un chiffre trop exact du taux de ces œstrogènes urinaires. Difficultés et imprécision relative des méthodes biologiques ajoutées au problème de l'activité physiologique des formes libres ou combinées des œstro-

gènes ne permettent de donner des résultats chiffrés ou de les interpréter qu'avec une certaine approximation.

C'est peut-être en raison de cette imprécision inévitable que ces chiffres présentent seulement un intérêt pratique restreint puisque l'on ne peut :

1° ni tirer du taux de ces substances une indication quant au calcul de la date du terme ou bien encore quant à la prolongation de la grossesse;

2° ni attribuer à un taux d'œstrogènes plus faible que normalement, une éventuelle prolongation de la grossesse.

Mais certains travaux expérimentaux avaient montré que la fragilité fœtale et, chez certains animaux, la mort mais la rétention des fœtus *in utero*, pouvait être la conséquence d'une augmentation anormale du taux des œstrogènes en fin de grossesse ou de gestation prolongée.

Il ne semble pas que nos résultats soient en accord avec cette hypothèse. Les chiffres que nous avons obtenus paraissent dans leur ensemble et autant qu'il est possible de les leur comparer, inférieurs à ceux publiés par ailleurs.

La chose qui nous paraît la moins douteuse, reste le fait que dans la grossesse prolongée et au moment du début du travail, l'activité œstrogène des urines est légèrement inférieure à ce qu'elle est dans les mêmes conditions et dans les grossesses considérées comme étant arrivées à terme.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
LEVY-SOLAL

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- CALKINS (L.-A.). — Post maturity. (*Amer. Journ. Obst. Gyn.*, juillet 1948, t. 56, p. 167.)
- CAMUS (J.-L.), DEUIL (R.). — Le déséquilibre hormonal de la toxémie gravidique. (*Sup. Paris Médical*, janvier 1949.)
- CLAUBERG. — (*Zentr.-f. Gyn.*, 1930, t. 54, p. 7.)
- COHEN, MARRIAN. — The hydrolysis of combined forms of œstrone and œstradiol present in human pregnancy urine. (*Biochem. Journ.*, 1935, vol. 29, p. 1527.)
- COHEN, MARRIAN, WATSON. — Excretion of œstrin during pregnancy. (*Lancet*, 1938, vol. 228, p. 674.)
- COURRIER (P.). — Endocrinologie de la gestation. Masson éd., 1945.
- DA CUNHA. — II^e Congrès Espagnol d'Obst. et de Gyn. (*Revista Clin. Instituto Maternal*.)
- DESSAGNE. — (*Thèse Médicale*, Paris, 1949.)
- HAIN (A.-M.). — The physiology of pregnancy in the rat. (*Quart. Journ. of Exp. Phys.*, 1932, vol. 22, p. 249; — 1935, vol. 25, p. 131.)
- HAMM (D.). — Prolongation de la grossesse humaine. (*Thèse Médecine*, Strasbourg, Clermont, 1943.)
- HARVIER (P.) et collaborateurs. — Prévention des accidents tardifs de la grossesse chez les diabétiques par le diéthylstilbœstroï. (*Paris Médical*, 1950, n^o 47, p. 674.)

HECKEL and ALLEN. — Inhibition of the parturition in the rabbit by injection of œstrogenic hormone. (*Amer. Jour. of Phys.*, 1938, vol. 123, n° 1, p. 95.)

— Maintenance of the corpus luteum and inhibition of the parturition in the rabbit by injections of œstrogenic hormone. (*Endocrinology*, 1938, vol. 23, n° 5, p. 671.)

— (*Endocrinology*, 1939, vol. 24, p. 137.)

— Prolongation of pregnancy in the rabbit by injection of progesterone. (*Amer. Jour. Obst. Gyn.*, 1938, vol. 35, p. 131.)

JAUBERT. — (*Bulletin de l'Association des Gyn. et Obst.*, 1949, t. 1, n° 2, p. 133.)

JAYLE. — (*Brochure Médicale*, 8^e série, 1948, p. 175.)

KOLHER und LEUTHARDT. — (*Schw. Med. Woch.*, 1941, t. 71, p. 429.)

— (*Zent. f. Gyn.*, 1941, t. 65, p. 1972.)

— (*Zent. f. Gyn.*, 1942, t. 66, p. 6.)

— (*Helvetica Med. Acta*, 1942, t. 9, p. 392.)

LEIZINGER (E.). — (*Arch. f. Gyn.*, 1941, t. 172, p. 414.)

MAYER (M.), LEVASSEUR (C.). — (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1949, n° 92.)

— Traitement de certains avortements répétés et de mort habituelle du fœtus par les œstrogènes artificiels. (*Sem. des Hôpitaux*, 1951, n° 46.)

MORICARD (R.), GOTHIE (S.). — Hormones, vitamines, diastases.

PETIT. — (*Thèse Médecine*, Paris, 1950.)

PIGEAUD. — Caractères biologiques particuliers à la femme enceinte. Etat physiologique gravidique. (*Jour. Méd. Lyon*, 1949, 30, 706, p. 423.)

REENKOLA. — Recherches sur l'accouchement retardé. (*Acta Obst. Gyn. Scandinavia*, 1948, vol. 28, suppl. n° 3.)

- ROSENKRANZ (K.-D.). — (*Archiv f. Gyn.*, 1939, t. 168, p. 51.)
- SÉGUY (J.). — Folliculine et lactation. (*Bulletin Médical*, n° 48, novembre 1938, p. 861.)
- SMITH (O. et X.). — Le diéthylstilbœstrol dans la prévention et le traitement des complications de la grossesse. (*Amer. Jour. Obst. Gyn.*, 1948, vol. 56, p. 821.)
- SMITH (O.-W. and G. van S.). — The influence of diethylstilbœstrol on the progress and outcome of pregnancy as based on a comparison of treated with intreated primigravidas. (*Amer. Jour. Obst. Gyn.*, novembre 1949, 58, 994.)
- SUREAU (M.), DERIVRY (C.). — La fragilité fœtale dans les grossesses prolongées. (*Bul. Gyn. Obst.*, 1950, t. 2, n° 4 bis, p. 268.)
- VARANGOT. — Hormonothérapie gynécologique. 1942.
- VERMELIN (H.), ROUSSEAU (G.). — Indications d'intervention en cas de grossesse prolongée. (*Bul. Gyn. Obst.*, 1951, t. 3, n° 3, p. 460.)
- A propos de la grossesse prolongée. (*Bul. Gyn. Obst.*, 1951, t. 3, n° 2, p. 305.)
- VIGNES (H.). — (*Annales d'Endocrinologie*, 1943, t. 4, n° 3.)
- VON ARWAY. — (*Zent. f. Gyn.*, 1937, t. 61, p. 2900.)
- WENNER und JOEL. — (*Schw. Med. Woch.*, 1939, t. 69, p. 524.)
- (*Schw. Med. Woch.*, 1941, t. 71, p. 781.)
- (*Zent. f. Gyn.*, 1941, t. 65, p. 268.)
- WHITE (P.). — (*Mod. Med.*, 17, 74-76, june 1949.)

